

PCT/JP 2004/008746

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

24. 6. 2004

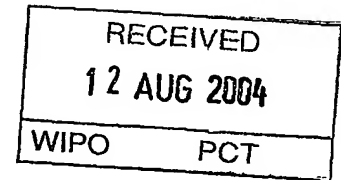
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 6月27日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-184057  
[ST. 10/C]: [JP 2003-184057]

出 願 人  
Applicant(s): 東レ・ファインケミカル株式会社

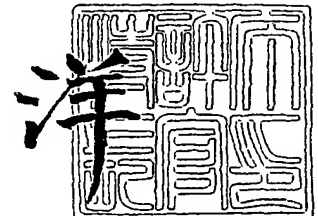


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 93A01290-A

【提出日】 平成15年 6月27日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D207/14

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ・ファイン  
                                ケミカル株式会社スペシャルティケミカル研究室内

    【氏名】 大野 孝衛

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ・ファイン  
                                ケミカル株式会社スペシャルティケミカル研究室内

    【氏名】 佐藤 治代

【特許出願人】

    【識別番号】 000187046

    【氏名又は名称】 東レ・ファインケミカル株式会社

    【代表者】 戸田 憲男

【代理人】

    【識別番号】 100117938

    【住所又は居所】 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 株式会社東レアイ・  
                                ピー・イー滋賀支所

    【氏名又は名称】 佐藤 謙二

    【電話番号】 077-533-8172

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 066420

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0109136

【プルーフの要否】 要

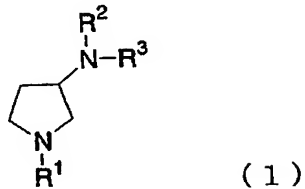
## 【書類名】 明細書

【発明の名称】 3-アミノピロリジン誘導体の製造法

## 【特許請求の範囲】

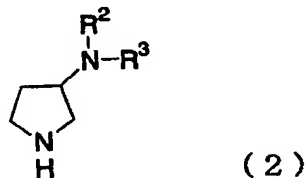
【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



(ここで、R<sup>1</sup>は置換、無置換のベンジル基を示し、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、置換、無置換のアリール基を示し、同一、あるいは異なるものも含む) で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を、Pd触媒存在下、水溶媒中にて常圧水素で水素化分解することを特徴とする一般式 (2)

【化 2】



(ここで、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>は前記と同様) で表される3-アミノピロリジン誘導体の製造法。

【請求項 2】 一般式 (1) で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体が光学活性体であり、一般式 (2) で表される3-アミノピロリジン誘導体も光学活性体であることを特徴とする請求項 1 記載の3-アミノピロリジン誘導体の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬や農薬などの合成原料として重要な化合物である3-アミノピ

ロリジン誘導体、さらには光学活性な 3-アミノピロリジン誘導体を製造する方法に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

一般式(2)で表される 1 位が遊離状態の 3-アミノピロリジン誘導体の製造方法としては、(A) ピロリジン環の 1 位のアミノ基をベンジル基、3 位のアミノ基をターシャリーブトキシカルボニル基(以下 Boc と略す) またはアセチル基によって保護された 3-アミノピロリジン誘導体を数  $\text{kg}/\text{cm}^2$  以上の水素加圧下で水素化分解する方法等が知られている(例えば特許文献 1 参照)。また、(B) 1 位をホルミル基で置換した 3-アミノピロリジン誘導体を無機塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下、加水分解する方法等も知られている(例えば特許文献 2 参照)。

#### 【0003】

##### 【特許文献 1】

特許 2995704 号公報

##### 【特許文献 2】

特開平 8-259531 号公報

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

前記(A)の水素化分解による方法は、原料が入手しやすい 1-ベンジル誘導体で、副生物の少ない優れた製造方法であるが、数  $\text{kg}/\text{cm}^2$  以上の水素加圧下で水素化分解反応を行うために、耐圧性の特殊な反応装置が必要となる。また、(B)の加水分解反応は汎用的な反応装置で且つ穏和な条件下で実施できる、優れた製造方法であるが、原料の 1-ホルミル-3-アミノピロリジン誘導体が汎用製品でなく、特別に原料を製造しなければならない欠点を有す。従って、入手容易な原料から、汎用的な製造装置を使用して 3-アミノピロリジン誘導体を製造する工業的に有利な方法が望まれていた。

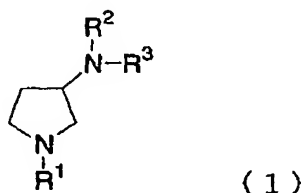
#### 【0005】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を解決する方法について鋭意検討した結果、本発明に到達した。すなわち、一般式(1)

【0006】

【化3】

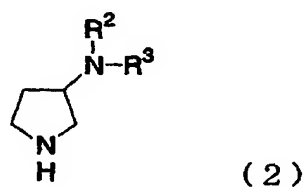


【0007】

(ここで、 $R^1$ は置換、無置換のベンジル基を示し、 $R^2$ ,  $R^3$ は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、置換、無置換のアリール基を示し、同一、あるいは異なるものも含む)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を、Pd触媒存在下、水溶媒中で常圧水素により水素化分解する事により、一般式(2)

【0008】

【化4】



【0009】

(ここで、 $R^2$ ,  $R^3$ は前記と同様)で表される3-アミノピロリジン誘導体を製造する方法であり、さらには光学活性3-アミノピロリジン誘導体を製造する方法である。従来、水単独溶媒で実施されなかった理由として、水素化分解で生成するトルエン、あるいは置換トルエン類が水と層分離して、Pd触媒の分散性が阻害されて反応の進行が遅くなると推定されること、更に生成物である一般式(2)の3-アミノピロリジン誘導体の水に溶解する場合には、反応液からの回収が煩雑であり、含水率の低い高純度製品を得るのが困難になると予測されたことによる。しかし、驚くべきことに本発明によれば、一般式(1)で表される1-

置換-3-アミノピロリジン誘導体を水溶媒中で水素化分解すると、脱ベンジル化速度はむしろ向上するので、常圧水素を共存させるだけで目的を達成できることから特別な反応装置を必要としないこと、さらに水溶性の一般式(2)で表される3-アミノピロリジン誘導体の場合には、触媒濾過後に分液したトルエン層、あるいは置換トルエン層を除去してから水溶媒を濃縮・精密蒸留するだけで高純度の一般式(2)で表される3-アミノピロリジン誘導体を製造することができることを見出し、本発明を完成させた。

#### 【0010】

##### 【発明の実施の形態】

本発明を具体的に述べる。本発明における一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体とは、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン、3-アミノ-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン、1-ベンジル-3-メチルアミノピロリジン、3-エチルアミノ-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン、1-ベンジル-3-ターシャリーブトキシカルボニルアミノピロリジン(以下、ターシャリーブトキシカルボニルをBocと略す。)、3-エトキシカルボニルアミノ-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン等が挙げられるが、特に3-アミノ-1-ベンジルピロリジン、1-ベンジル-3-メチルアミノピロリジン、1-ベンジル-3-Bocアミノピロリジンが好ましい。また、3位が(R)体構造、あるいは(S)体構造の光学活性体である光学活性1-置換-3-アミノピロリジン誘導体も使用することができる。具体的には、光学活性3-アミノ-1-ベンジルピロリジン、光学活性1-ベンジル-3-メチルアミノピロリジン、光学活性1-ベンジル-3-Bocアミノピロリジンが好ましい。ここで、光学活性体とは(S)体、あるいは(R)体のいずれか一方の光学異性体比率が90%以上の化合物を意味する。

#### 【0011】

本発明は水溶媒中で実施するが、原料中に多少の有機溶媒が混入しても問題なく実施できる。具体的には、原料の1-置換-3-アミノピロリジン誘導体に対して1.5倍モル以下のメタノール、エタノール、ターシャリーブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類である。これらは原料の1-置換-3-アミ

ノピロリジン誘導体を精製せずに使用する際に混入する可能性のある化合物である。

#### 【0012】

反応液の基質濃度は攪拌できる濃度であれば実施できるが、通常は1～50 wt %であり、好ましくは5～40 wt %、特に好ましくは10～30 wt %である。この範囲であれば作業性も良好で、生産効率も高い。

#### 【0013】

ここで使用するPd触媒とは、Pdが活性炭やアルミナ等に担持された触媒が使用できる。Pdの担持量は何れのものでも使用できるが、通常市販されている1～30重量%の触媒が好ましく、特に好ましくは2～10重量%の触媒である。また、乾燥品や含水晶の何れでも使用することができる。触媒使用量は特に限定しないが、原料に対してPd重量として0.0001重量倍以上が好ましく、特に好ましくは0.001～0.005重量倍である。この範囲であれば、反応時間もあまり長くならず、経済性も高く実施できる。尚、ここで使用するPd触媒は反応終了後に固液分離操作等で回収し、再使用することができる。

#### 【0014】

本発明を実施するには、通常の実験装置に一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体、水およびPd触媒を仕込み、常圧水素共存下で攪拌しながら反応させる。ここで常圧水素共存下とは、通常の実験装置に水素を仕込んで密閉した状態、あるいは水素を開放系で連続通気することを意味するが、密閉した反応装置内で昇温等により多少加圧状態になったり、逆に封じ込めた水素が反応で使用されて反応系が多少陰圧状態になるが、これらの微加圧や微陰圧状態を含む。

#### 【0015】

反応温度は室温～100℃で実施できるが、好ましくは30～90℃であり、特に好ましくは40～80℃である。

#### 【0016】

反応時間は触媒使用量や反応温度等の条件によって異なるが、通常は1～10時間である。



## 【0017】

反応終了後、Pd触媒、および生成したトルエンや置換トルエンを除去したのち、水溶媒を濃縮除去して晶析させるか、蒸留することにより、目的物の一般式(2)で表される3-アミノピロリジン誘導体を単離することができる。

## 【0018】

ここで、原料に光学活性1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を使用すれば、反応中にラセミ化を併発することなく光学活性3-アミノピロリジン誘導体を製造することができる。

## 【0019】

## 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0020】

なお、実施例において、反応液の組成分析や蒸留品の化学純度分析はガスクロマトグラフィー(GC)のarea%で算出した。GC分析条件は対象物によって異なるので一律には記載できないが、代表例として3-アミノ-1-ベンジルピロリジン(BAP)と3-アミノピロリジン(AP)の分析条件を記載する。

## GC分析条件

カラム : NEUTRA BOND-1(NB-1) <GL Science製>

I.D. 0.25mmφ × 60 m , 0.4μm

カラム温度 : 70℃(15min)→20℃/min→270℃(10min)

RT : AP 11.2min

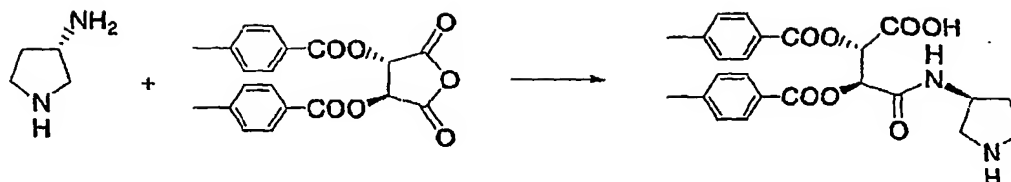
BAP 21.1min

## 【0021】

また、光学純度分析も対象物によって異なるが、例えば、3-アミノピロリジンの場合には、ジトルオイル-D-酒石酸無水物(東レ(株)製)と反応させて光学活性酒石酸誘導体に誘導してから、ODSカラムを装着した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で測定した。

## 【0022】

## 【化5】



## 【0023】

HPLC分析条件

カラム : CAPCELL PAC C18 SG120&lt;SISEIDO製&gt;

4.6mm  $\phi$   $\times$  150mm

展開液 : 0.03%アンモニア水を酢酸でpH4.0に調整した液/メタノール=50/50

流量 : 1.0ml/min.

カラム温度 : 40℃

RT : R-A P誘導体 24.8min.

S-A P誘導体 29.1min.

## 【0024】

参考例 (S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジンの製造法

攪拌機、滴下ロート、ジムロート、温度計を装着した200mlの4口フラスコに、ジグライム80gと水素化ホウ素ナトリウム8.8g(0.23モル)を仕込み、氷冷下にて攪拌しながらL-アスパラギンベンジルアミドメチルエステル塩酸塩(ABN塩酸塩と称す)とL-イソアスパラギンベンジルアミドメチルエステル塩酸塩(IABN塩酸塩と称す)の混合物14.0g(光学純度98% ee以上、約0.05モル)を添加した。ついで、濃硫酸5.7g(0.06モル)をジグライム20mlに希釈した溶液を約30分間で滴下し、2時間攪拌した。反応液を65℃に昇温し、さらに2時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した。水70gを加えて溶解させた後、濃塩酸25gを加え、65℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、攪拌しながら46%水酸化ナトリウム32gを加えて中和した。トルエン100mlで3回抽出し、全トルエン層を合わせて減圧濃縮した。濃縮物を真空蒸留し、130~133℃/1.3kPaの留分として(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン7.3g得た。留出物を分析し

た結果、化学純度は99%、光学純度は96.7% eeであった。光学純度を向上させるには、L-酒石酸で塩を形成させ、水で再結晶させた後に水酸化ナトリウムで解塩し、トルエン抽出・蒸留することで、光学純度99.5% ee以上の(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジンが得られる。

#### 【0025】

##### 実施例1

攪拌機、温度計、ジムロートコンデンサー、ガス導入管を装着した500 ml 4口フラスコに、(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン52.5 g (光学純度99.5% ee)、水97.5 g、5% Pd/C 5.25 g (エヌ・イーケムキャット製 PEタイプ 55.27%含水)を仕込み、80℃で攪拌しながら水素を8時間通気した。水素通気を止め、攪拌しながら室温まで冷却し、触媒を減圧濾過した。ろ液をエバポレータで約50 gまで減圧濃縮した。濃縮物をヘリパック充填した約5段の精留塔を装着した蒸留装置で蒸留し、4.8 kPaの留分として(S)-3-アミノピロリジン24.0 gを得た。収率は91.7%であり、化学純度99.9 area%、光学純度99.5% eeであった。また、含水率は0.3%であった。

#### 【0026】

##### 実施例2

攪拌機、温度計、ジムロートコンデンサー、先端に5 lの水素を充填したバルーンをつけたガス導入管を装着した100 mlの4口フラスコに、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン5.3 g、水20 g、5% Pd/C 1.0 g (エヌ・イーケムキャット製 PEタイプ 55.27%含水)を仕込み、60℃で10時間攪拌した。反応液をGC分析したところ、トルエンを除いたGCチャートで、原料の3-アミノ-1-ベンジルピロリジンは全て消費され、生成物の3-アミノピロリジンのみが検出された。収率はほぼ定量的(99%以上)であった。

#### 【0027】

##### 実施例3

3-アミノ-1-ベンジルピロリジン52.5 gに替えて、1-ベンジル-3-Bocアミノピロリジン27.6 gを仕込み、反応温度を60℃に下げ、実施

例1と同様にして10時間攪拌した。反応液をGC分析したところ原料ピークは消失し、トルエン以外には3-Bocアミノピロリジンのみが検出された。

#### 【0028】

##### 実施例4

3-アミノ-1-ベンジルピロリジン5.3gに替えて、3-アミノ-1-パラトルイルピロリジン5.8gを仕込み、反応温度を60℃に下げ、実施例2と同様にして10時間攪拌した。反応液をGC分析したところ原料ピークは消失し、3-アミノピロリジンが生成していた。

#### 【0029】

##### 実施例5

攪拌機、温度計、ジムロートコンデンサー、ガス導入管を装着した100mlの4口フラスコに、1-ベンジル-3-ベンジルオキシカルボニルアミノピロリジン3.1g、水20g、5%Pd/C 1.0g (エヌ・イーケムキャット製PEタイプ 55.27%含水)を仕込み、50℃で20時間攪拌した。反応液をGC分析したところ、トルエンを除いたGCチャートで、原料の1-ベンジル-3-ベンジルオキシカルボニルアミノピロリジンは5.2area%であり、生成物の3-ベンジルオキシカルボニルアミノピロリジンが92.8area%検出された。

#### 【0030】

##### 比較例1

水に替えて、メタノール20gを仕込み、実施例2と同様に60℃で10時間攪拌した。反応液をGC分析したところ、トルエンを除いたGCチャートで、原料の3-アミノ-1-ベンジルピロリジンは83area%、生成物の3-アミノピロリジンは僅かに17area%であり、水素化分解反応は非常に遅かった。

#### 【0031】

##### 比較例2

水に替えて、プロパノール20gを仕込み、実施例2と同様に80℃で10時間攪拌した。反応液をGC分析したところ、原料の3-アミノ-1-ベンジルピロリジンが殆ど残留していた。

## 【0032】

## 比較例 3

水に替えて、メタノール 20 g を仕込み、添加する Pd 触媒を 2 倍に増加した以外は実施例 2 と同様に 60℃ で 10 時間攪拌した。反応液を GC 分析したところ、原料の 3-アミノ-1-ベンジルピロリジンは 75 area%、生成物の 3-アミノピロリジンは僅かに 25 area% であり、水素化分解反応は非常に遅かった。

## 【0033】

## 【発明の効果】

本発明によれば、水溶媒中で水素化分解することにより、入手容易な原料を使用して、且つ耐圧設備を使用せずに汎用的な反応装置を使用して 3-アミノピロリジン誘導体を工業的に有利に製造することができる。さらに、有機溶媒を使用しない、環境に配慮した製造法である。

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

## 【課題】

入手容易な原料を使用して、高収率で、且つ汎用的な反応装置を使用して 3-アミノピロリジン誘導体、さらには光学活性な 3-アミノピロリジン誘導体を製造する工業的に有利な方法が望まれている。

## 【解決手段】

1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を Pd 触媒存在下、水溶媒中にて常圧水素で水素化分解させて、3-アミノピロリジン誘導体を製造する。ここで、原料に光学活性な 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を使用すれば、実質的にラセミ化は併発せず、生成物の 3-アミノピロリジン誘導体も光学活性体が得られる。

【選択図】 なし

特願 2003-184057

出願人履歴情報

識別番号

[000187046]

1. 変更年月日

2002年 5月10日

[変更理由]

住所変更

住所

千葉県浦安市美浜一丁目8番1号

氏名

東レ・ファインケミカル株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**